

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-228887

(43)Date of publication of application : 16.08.1994

(51)Int.Cl.

D06M 15/53
D01D 5/24
// A61M 1/18
D06M 23/16

(21)Application number : 05-033925

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 01.02.1993

(72)Inventor : KURODA TORU
YABUSHITA HAJIME

(54) MODIFIED HOLLOW FIBER AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide modified hollow fibers suppressed in the biological reaction due to the contact of the blood with semipermeable hollow fibers and good in compatibility with the blood.

CONSTITUTION: The modified hollow fibers are such that a water-insolubilized hydrophilic polymeric material has been held on at least the inner surface of semipermeable hollow fibers. The modified hollow fibers can be obtained by bringing a hydrophilic polymeric material into contact with at least the inner surface of semipermeable hollow fibers followed by crosslinking the hydrophilic polymeric material to make it insoluble in water.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.01.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3297707

[Date of registration] 19.04.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228887

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
D 0 6 M 15/53				
D 0 1 D 5/24		A 7199-3B		
// A 6 1 M 1/18	3 3 0	9052-4C		
		7199-3B	D 0 6 M 15/ 53	
			21/ 00	Z
			審査請求 未請求 請求項の数 5	FD (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-33925

(22)出願日 平成5年(1993)2月1日

(71)出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(72)発明者 黒田 徹

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72)発明者 藪下 肇

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

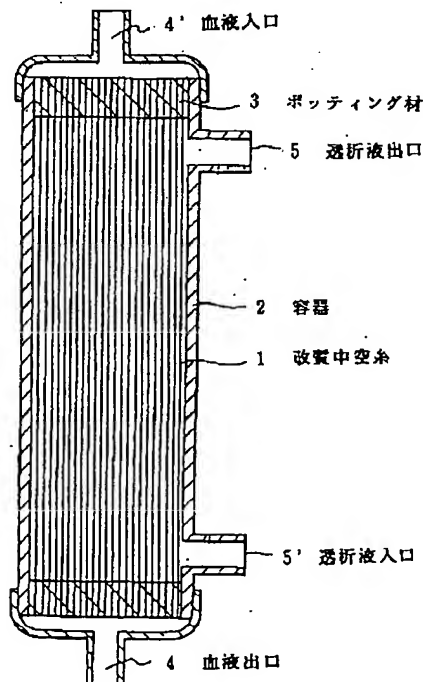
(74)代理人 弁理士 清水 猛 (外1名)

(54)【発明の名称】 改質中空糸およびその製造方法

(57)【要約】

【目的】 血液と半透性中空糸との接触による生体反応が抑制され、血液適合性の良好な改質中空糸を得る

【構成】 半透性中空糸の少なくとも内表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質を物理的に保持した改質中空糸、および半透性中空糸の少なくとも内表面に親水性高分子物質を接触させた後、該親水性高分子物質を架橋することにより水に対して不溶化して改質中空糸を製造する



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 半透性中空系であって、少なくともその内表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質を物理的に保持していることを特徴とする改質中空系。

【請求項2】 半透性中空系がセルロース系中空系であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の改質中空系。

【請求項3】 親水性高分子物質がポリビニルピロリドンおよび／またはポリエチレングリコールであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の改質中空系。

【請求項4】 半透性中空系の少なくとも内表面に親水性高分子物質を接触させた後、該親水性高分子物質を架橋することを特徴とする改質中空系の製造方法。

【請求項5】 架橋する方法が放射線架橋であることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の改質中空系の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【0001】

【0002】

【産業上の利用分野】本発明は、改質された中空系およびその製造方法に関する。更に詳しくは、半透性中空系の少なくとも内表面に対し、水に不溶化した親水性高分子物質を物理的に保持させることにより、生体適合性、血液適合性の向上した改質中空系およびその製造方法に関する。

【0003】

【0002】

【0004】

【従来の技術】近年、選択的な透過性を有する膜を利用する技術がめざましく進歩し、気体や液体の分離フィルター、医療分野に於ける血液透析器、血液濾過器、血液成分選択分離フィルター等広範な分野での実用化が進んでいる。

【0005】

【0003】特に中空系状の膜は、膜面積当りの占有体積を小さくできるので小型化、軽量化し易く、好適に用いられている。膜材料としては、セルロース系（再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等）、ポリアクリロニトリル系、ポリメチルメタクリレート系、エチレンビニルアルコール系、ポリアミド系等のポリマーが用いられてきた。

【0006】

【0004】

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来用いられてきた中空系は血液と接触させた時、厚材料によって程度に差はあるものの或種の血液成分と膜表面との間に生体反応を生起することが知られている。

【0008】

2

【0005】例えばセルロース系中空系の場合は補体の副経路を活性化し、アナフィラトキシンであるC3aを生成させたり、透析器として使用した際には末梢血液中の白血球の一時的減少を引き起こす。

【0009】

【0006】ポリアクリロニトリル系中空系の場合は高分子キニノーゲンを活性化し、ブラジキニンを生成すると言われている。

【0010】

10 【0007】ポリメチルメタクリレート系中空系の場合は血小板の粘着量が多く、透析器として用いた場合、血液の体外循環終了後の中空系内に血液が残留し易いと言われており、また顆粒球の放出を生起するプロテアーゼであるエラスターゼが透析中高値になることも知られている。

【0011】

【0008】エチレンビニルアルコール系中空系の場合は、補体古典経路の活性化があると指摘されている。

【0012】

20 【0009】ポリアミド系中空系の場合は、やはり血小板の粘着量が多く、中空系内への血液残留量が多い。

【0013】

【0010】この様に従来から使用されて来た中空系をそのまま使用した場合には、或種の血液成分と膜表面との間に生体反応が起こり、少なからず血液に対して悪影響を与えており、その為、血液成分に対する生体反応のより少ない中空系が望まれていた。

【0014】

【0011】

30 【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記した従来から在る中空系が有する問題点を解決し、或種の血液成分と中空系膜表面との生体反応のより少ない中空系を得るために鋭意研究を重ねた結果、半透性中空系の少なくとも内表面（血液と接触する表面）に対して水に不溶化した親水性高分子物質を物理的に保持させる事により、血液成分と内表面との生体反応が驚くべき程改善されることを見出し、本発明を構成するに至った。

【0016】

40 【0012】すなわち本発明は、半透性中空系であって、少なくともその内表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質を物理的に保持していることを特徴とした改質中空系に関するものであり、半透性中空系の少なくとも内表面に親水性高分子物質を接触させた後、該親水性高分子物質を架橋することを特徴とした改質中空系の製造方法に関するものである。

【0017】

50 【0013】ここで言う半透性中空系とは、その材料、形状、寸法、分画特性等により特に限定されるものではなく、血液透析、蛋白分画、血漿分離等、その目的に照

3

らして適切なものを選択すれば良い。

【0018】

【0014】材料を例示すると、再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等のセルロース系、ポリアクリロニトリル系、ポリメチルメタクリレート系、エチレンビニルアルコール共重合体を含むポリビニル系、ポリアミド系、ポリエステル系、ポリオレフィン系等のポリマーが挙げられ、中でもセルロース系ポリマーは、機械的強度が強く、中空系膜の薄膜化が可能であり、好適に用いられる。

【0019】

【0015】形状は通常円筒状の物が用いられるが、円筒の外側面にフィンの付いた形状の物も使用することができ、寸法は、膜厚が $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは $5 \sim 50 \mu\text{m}$ 、内径が $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 程度の物が使用でき、分画特性については、その用途により透析用であれば低分子量物質からアルブミンより小さい分子量の物質の透過性が高い中空系、蛋白分画用であれば低分子蛋白が透過し、高分子蛋白や免疫複合体の様な物質が透過し難い中空系、血漿分離用であれば血漿成分は透過するが血球成分は透過しない中空系などが好適に用いられる。

【0020】

【0016】また親水性高分子物質とは、水に可溶であり、かつ物理的処理および／または化学的処理により架橋し、それにより水に対し不溶化し得る物質を言い、例示すと、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらの中では、ポリビニルピロリドンおよび／または

【0021】

【0017】親水性高分子物質の分子量は大きい方が架橋が進み易いが、水溶液にした時の粘度が高くなり取り扱いにくくなる。したがって、それらの分子量としては、 500 から 100 万、好ましくは 1 万から 50 万、更に好ましくは 2 万から 40 万が推奨しうるものである。

【0022】

【0018】親水性高分子物質が水に対し不溶化されるということは、上記した親水性高分子物質が架橋され、更に高分子化した結果水に対する溶解性が失われるということである。

【0023】

【0019】また、少なくともその内表面に親水性高分子物質が物理的に保持されるということは、水に対し不溶化された親水性高分子物質が半透性中空系の表面近傍に存在し、水中に溶出あるいは遊離して行かない様に保持されている状態、あるいは水に対し不溶化された親水

4

性高分子物質が半透性中空系内部に一部浸入し、半透性中空系表面近傍に機械的に保持されている状態を言い、また、親水性高分子の存在部位は内表面のみに限定されることなく、これ以外の部位、例えば外表面に存在しても差支えない。

【0024】

【0020】親水性高分子物質を半透性中空系に接触させる方法は、親水性高分子物質を水または適当な溶剤、あるいはこれらの混合溶媒に溶解させた後半透性中空系に接触させ、その後余分な溶液を気体により吹き飛ばしてしまう方法、霧状にした親水性高分子溶液を半透性中空系に吹き付ける方法等、公知のコーティング方法を使用することができ、また、上記した処理は、中空系の状態で行なっても良いし、中空系を容器に充填した透析器、蛋白分画様濾過器等モジュールの状態にした後に行なってもよい。

【0025】

【0021】親水性高分子溶液の濃度は、親水性高分子物質の分子量、すなわち溶液にした時の溶液粘度、架橋後の半透性中空系の濾過性能等を考慮して任意に選択しうるが、 0.01 から 10 重量%、好ましくは 0.05 から 5 重量%、更に好ましくは 0.1 から 1 重量%の溶液濃度が推奨しうるものである。

【0026】

【0022】親水性高分子物質を架橋させる方法を例示すると、 γ 線、 X 線等を用いる放射線架橋法、紫外線架橋法、熱架橋法、架橋試薬を用いる方法あるいはこれらの組み合わせ等が挙げられ、また、架橋を促進させるため、種々の開始剤、開始助剤あるいは重合性モノマー、オリゴマー、ポリマー等を使用することもでき、上記した架橋法のうち、半透性中空系の膜構造に与える影響が少なく、残留試薬の問題が少ないことなどから放射線架橋法が特に推奨しうるものである。

【0027】

【0023】放射線架橋法のうち γ 線を用いる場合、その線量の選択は親水性高分子の架橋の程度、素材の劣化の程度を尺度に任意に選定できるが、 1 から 100 kGy 、好ましくは 5 から 50 kGy 、更に好ましくは 10 から 25 kGy が推奨しうる線量である。

【0028】

【0024】本発明の改質中空系は、その多数本が容器に接着固定されたモジュールの形で使用されるのが一般的であり、以下、透析器を例にとり図1に則して説明する。図1は透析器の一例を示す模式図であるが、改質中空系1は透析液出入口5、5'を有する容器2にその多数本が集束され、ウレタンの様なポッティング材3により端部が接着され、容器に固定される。

【0029】

【0025】改質中空系1の中空部分は血液出入口4、4'に開放されており、血液は改質中空系の内側を流れ

10

20

30

40

50

5

る構造になっており、ここで改質中空系1の本数は1000から20000本、有効長は150から400mmの範囲が一般的であるがこの範囲に限定されるものではない。透析液は入口5'から入り、改質中空系1の外表面に接触し、出口5から排出され、血液は入口4'から入り、改質中空系1内に入り透析された後出口4から排出されるという使い方が一般的である。血液は改質中空系1の内面に接触するわけであるが、改質中空系1内表面には親水性高分子物質の層が形成されているので半透性中空系構造体の材料そのものの表面と血液とが直接接

【0030】

【0026】

【0031】

【実施例】

実施例1～6および比較例1

半透性中空系としてキュブラアンモニウムセルロース中空系を用い図1に示す透析器を試作した。

【0032】

【0027】該透析器は、中空系の膜厚15 μ m、内径180 μ m、フィラメント数11000本、膜面積1.5m²であり、この透析器に対して、親水性高分子物質としてポリビニルピロリドン（以下PVPと称す。）処理を施して実施例1～6とした。表1にその処理条件を示す。

【0033】

【0028】

【0034】

【表1】

	PVP 分子量	PVP濃度 (重量%)	γ 線線量 (kGy)
実施例1	4万	0.1	10
実施例2	4万	1.0	10
実施例3	4万	5.0	10
実施例4	36万	0.02	10
実施例5	36万	0.1	10
実施例6	36万	1.0	10

PVPは分子量4万および分子量36万のものを使用し、それぞれ表1に示す濃度の水溶液を調製した。それぞれの未処理透析器に対し血液入口4'から各々のPVP溶液2.00mlを800ml/分の流速で流した後0.2kg/cm²の圧縮空気に残存するPVP溶液を吹き飛ばして血液出口4から排出した。この後10kg

6

yの γ 線を照射した。次に中空系の内側、外側すなわち容器2内部を水で充填して実施例1～6の透析器とした。

【0035】

【0029】これに対して、PVP処理を施さない透析器を比較例1とした。

【0036】

【0030】以上の様にして作成した実施例1～6および比較例1について以下の試験を行なった。

【0037】

【0031】1) . 日本人工臓器学会の性能評価基準に従い、透水量（以下uFRと略す、単位はml/hr/mmHg）、クレアチニンおよびビタミンB12（以下VB12）のクリアランス（膜間圧力0mmHgの時の値）を測定した。

【0038】

【0032】2) . 日本人工臓器学会の性能測定基準に準じミオグロビン（以下Mb）のクリアランス（但し膜間圧力0mmHgの時の値）を測定した。

【0039】

【0033】3) . 実施例1～6、比較例1と同様に作成した透析器より中空系を切り出し、フィラメント数100本、長さ150mmのミニモジュールを作成し、これにヘパリン添加ヒト新鮮血液10mlを1ml/minの流速で流し、ミニモジュールを通過した血液につき以下の分析を行なった。

a) 血小板数（電気抵抗検出法）

b) 血小板第4因子（以下PF-4、酵素免疫分析）

c) C3a（放射免疫分析2抗体法）

d) ブラジキニン（以下BK、放射免疫分析PEG法）

e) 顆粒球エラスターゼ（酵素免疫分析）

各透析器について測定した結果を表2に、ミニモジュールで測定した結果を表3に示す。

【0040】

【0034】表2および表3は比較例1の測定値を100とした場合の各々の実施例1～6の測定値を示す。

【0041】

【0035】

【0042】

【表2】

7

	u F R	クリアランス		
		クレアチニン	V B ₁₂	M b
実施例 1	103	100	99	104
実施例 2	72	97	101	76
実施例 3	60	99	97	63
実施例 4	98	99	97	105
実施例 5	70	102	104	81
実施例 6	64	98	98	68
比較例 1	100	100	100	100

【0043】

【0036】

【0044】

【表3】

8

	血小板 数	P F - 4	C 3 a	B K	顆粒球エラ スターゼ
実施例 1	140	32	12	32	70
実施例 2	162	27	8	26	76
実施例 3	167	26	5	19	64
実施例 4	143	45	18	42	68
実施例 5	160	36	11	33	59
実施例 6	166	21	7	20	62
比較例 1	100	100	100	100	100

実施例 1 ～ 6 および比較例 1 の結果から、P V P を不溶化し、セルロース内表面に物理的に保持したことにより、表 2 に示す様に透析器の性能を維持しつつ、表 3 に示す様に血小板の減少が少なく、血小板第 4 因子の放出、C 3 a の生成、ブラジキニンの生成、顆粒球エラスターゼの放出が大幅に抑制されていることが判る。

【0045】

【0037】

【0046】

【発明の効果】以上述べた様に、本発明による改質中空糸は、血小板付着による中空糸内血液残留、補体の活性化、ロイコペニア、高分子キニノーゲン活性化、顆粒球刺激等血液と半透性中空糸との接触による生体反応が抑制され、血液適合性の良好な中空糸が得られ、本発明改

質中空糸を用いた血液透析器、血液濾過器、血液成分選択分離フィルター等の医療用具は血液に対する刺激の少ない、血液適合性の良好な医療器具となった。

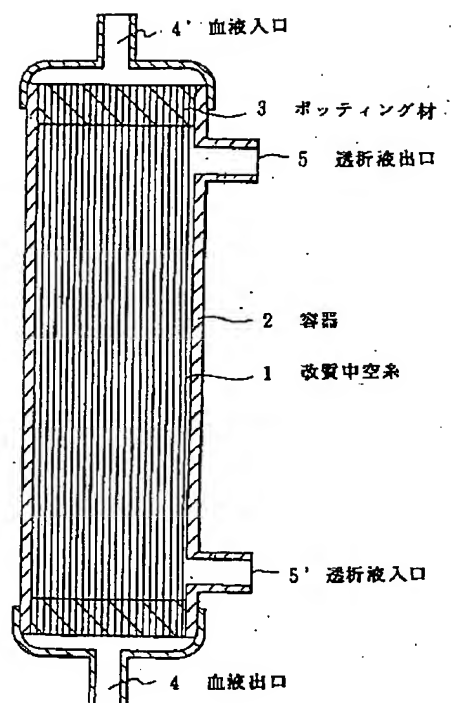
【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明改質中空糸を用いた透析器の一例を示す模式図である。

【符号の説明】

- 30 1 改質中空糸
2 容器
3 ポッティング材
4 血液出口
4' 血液入口
5 透析液出口
5' 透析液入口

【図 1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

D 0 6 M 23/16

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所